



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"*

**DISPOSICIÓN N° 4508**

**BUENOS AIRES, 01 AGO 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009452-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

Y:

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 150 mg - 440 mg, aprobada por Certificado N° 48.062.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

150



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 4508

Que a fojas 365 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 150 mg - 440 mg, aprobada por Certificado Nº 48.062 y Disposición Nº 4061/99, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., cuyos textos constan de fojas 68 a 123, 124 a 179 y 180 a 235.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4061/99 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 123, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

MA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

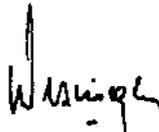
DISPOSICIÓN Nº 4508

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.062 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009452-12-5

DISPOSICION N°

  
Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js

4508

SD  
MVA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
"A.N.M.A.T."

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4508**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.062 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., del producto Inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 150 mg - 440 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4061/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003249-99-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7674/11.-	Prospectos de fs. 68 a 123, 124 a 179 y 180 a 235, corresponde desglosar de fs. 68 a 123.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

MVA  
9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la  
firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., Titular del Certificado de Autorización  
Nº 48.062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **01 AGO 2012**, del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009452-12-5

DISPOSICIÓN Nº

js

**4508**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

MA  
D

4508



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

**Herceptin®**  
**Trastuzumab**  
**Roche**

**Polvo liofilizado inyectable**

**Vial con 150 mg:** Industria Suiza  
**Vial con 440 mg:** Industria Norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

Cada vial monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por clorhidrato de L-histidina 3,36 mg, L-histidina 2,16 mg, dihidrato de  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalosa 136,2 mg y polisorbato 20: 0,60 mg.

*Disolvente:* No se suministra el agua para las preparaciones inyectables.

Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por clorhidrato de L-histidina 9,9 mg, L-histidina 6,4 mg, dihidrato de  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalosa 400,0 mg y polisorbato 20: 1,8 mg.

*Disolvente:* Cada vial contiene agua bacteriostática para inyectables c.s.p. 20,9 ml (como disolvente) y alcohol bencílico 229,9 mg (1,1%, como conservante antimicrobiano).

Herceptin 150 mg y 440 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a amarillo pálido. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico.

MOR

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.836.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



## Indicaciones

### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM)*

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

- Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, excepto que éste no esté indicado.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

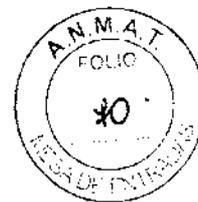
### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

Herceptin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con HER2 positivo:

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).

MOR  
  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

### ***Cáncer gástrico metastásico (CGM)***

Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para las metástasis.

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico, cuyos tumores sobreexpresen HER2, definido por IHQ2+ y confirmado por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se debe emplear un método exacto y validado (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

### **Características farmacológicas – Propiedades**

*Código ATC: L01XC03.*

*Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.*

### ***Propiedades farmacodinámicas***

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios.

Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG), cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH), han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH.

Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una sobrevida libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

MCA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



### *Mecanismo de acción*

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región juxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado, Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

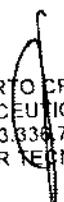
### *Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2*

#### *Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama*

Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (*véase Precauciones y advertencias*). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Herceptin si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHQ o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

1752

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.836.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es el siguiente:

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en < 10% de las células tumorales.	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de la membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se <u>detecta</u> una tinción completa de la membrana débil a moderada en > 10% de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana <u>intensa</u> en > 10% de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Como norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión del HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (es decir, 2+) y fuerte (3+).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.326.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



*Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico*

Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe usar cualquier técnica, hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica SISH. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el test debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los ensayos para determinar HER2.

En el ensayo BO18255, los pacientes cuyos tumores fueron IHQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3+ por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

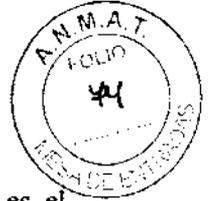
En un estudio comparativo (estudio D008548) se observó un alto grado de concordancia (> 95%) entre las técnicas SISH y FISH, para la detección de la amplificación del gen HER2, en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 debe ser detectada usando hibridación *in situ* usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.136.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es el siguiente:

Puntuación	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia – patrón de tinción	Evaluación de a sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en > 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en > 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en > 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

En general, el resultado se considera positivo por SISH o FISH si la relación del número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17.

MGA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

7

### Eficacia clínica y seguridad

#### Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Se ha empleado Herceptin como monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y después del fracaso de uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (Herceptin solo).

También se utilizó Herceptin en ensayos clínicos en combinación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido una terapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> infundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> infundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60% de los pacientes habían recibido terapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con Herceptin más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herceptin y de Herceptin más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica de HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico de investigación llevado a cabo en un laboratorio central empleaba un escala de 0 a 3+. Se incluyeron los pacientes clasificados con tinción 2+ o 3+ mientras que se excluyeron aquellos con 0 ó 1+. Más del 70% de los pacientes incluidos tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotaes con docetaxel, con o sin Herceptin, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHQ3+ y el 95% de los pacientes era IHQ3+ y/o FISH positivo.

MA  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 88.139.067  
APODERADA

### Dosificación semanal para Cáncer de Mama Metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios con monoterapia y en combinación se resumen en la siguiente Tabla:

Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Herceptin <sup>1</sup>  N = 172	Herceptin más paclitaxel <sup>2</sup>  N = 68	Paclitaxel <sup>2</sup>  N = 77	Herceptin más docetaxel <sup>3</sup>  N = 92	Docetaxel <sup>3</sup>  N = 94
Tasa de respuesta (IC 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Duración de respuesta (mediana, meses) (IC 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Tiempo hasta progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Sobrevida (mediana, meses) (IC 95%)	16,4 (12,3 - n.e.)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

"n.e.": Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

<sup>1</sup>: Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHQ3+.

<sup>2</sup>: Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHQ3+.

<sup>3</sup>: Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses.

### Tratamiento combinado de Herceptin y anastrozol

Herceptin ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, que sobreexpresan HER2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos [RE] y/o el receptor de progesterona [RP]). La sobrevida libre de progresión fue del doble en el grupo de Herceptin y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses comparado con 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejoras observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5% comparado con 6,7%); en beneficio clínico (42,7 comparado con 27,9%) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses comparado con 2,4 meses).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.788  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de sobrevida global aumentó en 4,6 meses para los pacientes que recibían la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

*Dosificación cada 3 semanas para Cáncer de Mama Metastásico*

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios con monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla siguiente:

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento combinado	
	Herceptin <sup>1</sup>	Herceptin <sup>2</sup>	Herceptin más paclitaxel <sup>3</sup>	Herceptin más docetaxel <sup>4</sup>
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Tasa de respuesta (IC 95%)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Duración de respuesta (mediana, meses) (rango)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Tiempo hasta progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - n.e.)	13,6 (11 - 16)
Sobrevida (mediana, meses) (IC 95%)	n.e.	n.e.	n.e.	47,3 (32 - n.e.)

"n.e.": Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

<sup>1</sup>Estudio WO16229, dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg, cada 3 semanas.

<sup>2</sup>Estudio MO16982, dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas.

<sup>3</sup>BO15935.

<sup>4</sup>MO16419.

MSA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### Localizaciones de progresión

La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con Herceptin en combinación con paclitaxel en comparación con paclitaxel sólo (21,8% frente a 4,5%;  $p = 0,0004$ ). Mayor cantidad de pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel sólo (12,6% comparado con 6,5%;  $p = 0,377$ ).

### Cáncer de Mama Precoz (CMP)

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama.

Para adyuvancia, Herceptin se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados:

- El estudio BO16348 fue diseñado para comparar un año de tratamiento de Herceptin cada tres semanas en comparación con observación, en pacientes con cáncer de mama precoz con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si aplica). Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con Herceptin se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante un año.
- Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de Herceptin con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC → P en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio BO16348 (cáncer de mama precoz) se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, el cáncer de mama precoz se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglio linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006, el cáncer de mama precoz HER2 positivo se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (se define como ausencia de compromiso de ganglios linfáticos [pN0], y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor de 2 cm, receptor negativo de estrógeno y progesterona, grado histológico y/o nuclear 2 – 3, o edad < 35 años).

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

4508



Los resultados de eficacia del estudio BO16348 están resumidos en la siguiente Tabla:

Parámetros	Observación N = 1.693	Herceptin 1 Año N = 1.693	Valor de p vs. Observación	Proporción de riesgo vs. Observación
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento  - N° de pacientes libre de evento	219 (12,9%)  1.474 (87,1%)	127 (7,5%)  1.566 (92,5%)	< 0,0001	0,54
Sobrevida libre de Recaída - N° de pacientes con evento  - N° de pacientes libre de evento	208 (12,3%)  1.485 (87,7%)	113 (6,7%)  1.580 (93,3%)	< 0,0001	0,51
Sobrevida libre de enfermedad a distancia - N° de pacientes con evento  - N° de pacientes libre de evento	184 (10,9%)  1.508 (89,1%)	99 (5,8%)  1.594 (94,6%)	< 0,0001	0,50
Sobrevida global (muerte) - N° de pacientes con evento  - N° de pacientes libre de eventos	40 (2,4%)  1.653 (97,6%)	31 (1,8%)  1.662 (98,2%)	0,24	0,75

Estudio BO16348: 12 meses de seguimiento.

Para el objetivo primario, la sobrevida libre de enfermedad, la proporción de riesgo expresada en beneficio absoluto, en términos de sobrevida libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos del porcentaje (85,8% comparado con 78,2%) a favor del brazo de Herceptin.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 38.139.667  
APODERADA

4508



En los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31 Herceptin fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

- Doxorrubicina por bolo intravenoso, en  $60 \text{ mg/m}^2$  administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenoso en  $600 \text{ mg/m}^2$  administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Paclitaxel en combinación con Herceptin, se administró de la siguiente manera:

- Paclitaxel intravenoso –  $80 \text{ mg/m}^2$  como infusión i.v. continua, administrada cada semana durante 12 semanas.

o

- Paclitaxel intravenoso –  $175 \text{ mg/m}^2$  como infusión i.v. continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los estudios NCCTG 9831 y NSABP B31 están resumidos en la siguiente Tabla. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC → PH.

Parámetros	AC → P (N = 1.697)	AC → PH (N = 1.672)	Proporción de riesgo vs. AC → P (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento (%)	261 (15,4)	133 (7,9)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Recaída a distancia - N° de pacientes con evento	174	90	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Muerte (casos <u>sobrevida global</u> ) - N° de pacientes con evento (%)	92	62	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

MGA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.788  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Para la variable primaria, sobrevida libre de enfermedad, la adición de Herceptin a paclitaxel dio lugar a una disminución/reducción del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. La proporción de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años, de 11,8% (87,2% frente a 75,4%) en el grupo AC → PH (Herceptin).

En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la sobrevida libre de enfermedad reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la sobrevida libre de enfermedad. A pesar del cruce a Herceptin en el grupo control, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución/reducción del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución/reducción del 37% en el riesgo de muerte.

En el estudio BCIRG 006, Herceptin fue administrado tanto en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia (AC → DH) como en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- Docetaxel intravenoso – 100 mg/m<sup>2</sup> como infusión i.v. durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).

o

- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior), que fue seguido de:
- Carboplatino – ABC = 6 mg/ml/min administrado como infusión i.v. durante 30 – 60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de 6 ciclos.

Herceptin fue administrado semanalmente con quimioterapia y después cada 3 semanas durante un total de 52 semanas.

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las siguientes Tablas. La mediana de duración del seguimiento fue 2,9 años en el grupo de AC → D y 3,0 años mediana de duración en cada uno de los grupos AC → DH y DCarbH.

107

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.788  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

508



Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC → D frente a AC → DH.

Parámetros	AC → D (N = 1.073)	AC → DH (N = 1.074)	Proporción de riesgo vs. AC → D (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Recaída a distancia - N° de pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Sobrevida Global (Muerte) - N° de pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,024

AC → D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC → DH = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel más trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC → D frente a DCarbH.

Parámetros	AC → D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	Proporción de riesgo vs. AC → D (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Recaída a distancia - N° de pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
<u>Sobrevida Global (Muerte)</u> - N° de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC → D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

MGA.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 16.139.067  
 APODERADA

4508



En el estudio BCIRG 006, para el objetivo primario, sobrevida libre de enfermedad, la proporción de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años, de 5,8% (86,7% comparado con 80,9%) en el grupo AC → DH (Herceptin) y de 4,6% (85,5% comparado con 80,9%) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC → D.

En el estudio BCIRG 006, 213/1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC →DH (AC → TH) y 217/1.073 en el grupo AC → D (AC → T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 ó 90). No se observó beneficio en la sobrevida libre de enfermedad en este subgrupo de pacientes (Proporción de riesgo = 1,16, IC 95% [0,73 – 1,83]) para DCarbH (TCH) frente a AC → D (AC → T) (Proporción de riesgo = 0,97, IC 95% [0,60 – 1,55] para AC → DH (AC → TH) comparado con AC → D).

Además, se llevó a cabo un análisis exploratorio post-hoc de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B31/NCCTG N9831 y BCIRG 006 combinando los eventos de sobrevida libre de enfermedad y los eventos cardíacos sintomáticos y se resume en la siguiente Tabla.

	AC → PH (vs. AC → P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)	AC → DH (vs. AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC → D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia <u>sobrevida libre de enfermedad</u> proporción de riesgo (IC 95%) Valor p	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Análisis exploratorio post-hoc con <u>sobrevida libre de enfermedad</u> y efectos sintomáticos cardíacos proporción de riesgo (IC 95%)	0,64 (0,53, 0,77)	0,70 (0,57, 0,87)	0,71 (0,57, 0,87)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 38.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

Hasta el momento, no ~~existen~~ existían datos disponibles que comparen la eficacia de Herceptin administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el estudio MO16432, ensayo multicéntrico, aleatorizado, que fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de Herceptin con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de Herceptin en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el estudio se reclutó a pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o cáncer de mama precoz inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2+ se aleatorizaron para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con Herceptin neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el estudio MO16432, se administró Herceptin (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante de la siguiente manera:

- Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup>, administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de:

- CMF el 1º y 8º día de cada 4 semanas durante 3 ciclos,

el cual fue seguido después de cirugía de:

- Ciclos adicionales de Herceptin en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento).

Los resultados de eficacia del estudio MO16432 se resumen en la Tabla siguiente. La duración media del seguimiento del grupo de Herceptin fue 3,8 años.

MSA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.739  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



<u>Parámetros</u>	<u>Quimio + Herceptin (N = 115)</u>	<u>Quimio solo (N = 116)</u>	<u>Proporción de riesgo (IC 95%) valor - p</u>
<u>Sobrevida libre de eventos</u>			
<u>Nº de pacientes con evento</u>	<u>46</u>	<u>59</u>	<u>0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275</u>
<u>Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)</u>	<u>40% (31.0, 49.6)</u>	<u>20.7% (13.7, 29.2)</u>	<u>p = 0.0014</u>
<u>Sobrevida Global</u>			
<u>Nº de pacientes con evento</u>	<u>22</u>	<u>33</u>	<u>0.59 (0.35, 1.02) p = 0.0555</u>

\* Definida como la ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en mama como en ganglios axilares.

Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin en términos de porcentaje de sobrevida libre de eventos a los tres años (65% en comparación con 52%).

#### *Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

Herceptin se ha estudiado en el ensayo BO18255 de Fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- Capecitabina – 1.000 mg/m<sup>2</sup> diarios, por vía oral, 2 veces por día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo).

o

- 5-fluorouracilo intravenoso – 800 mg/m<sup>2</sup> por día, en infusión i.v. continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al día 5 de cada ciclo).

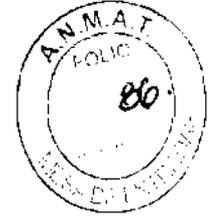
Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

- Cisplatino -80 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos el primer día de cada ciclo.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 3.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

450



Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la siguiente Tabla.

Parámetros	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (IC 95%)	Valor de p
<u>Sobrevida global (mediana, meses)</u>	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
<u>Sobrevida libre de progresión (mediana, meses)</u>	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
<u>Tiempo hasta progresión (mediana, meses)</u>	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
<u>Respuesta global (%)</u>	34,5%	47,3%	1,70 <sup>a</sup> (1,22 - 2,38)	0,0017
<u>Duración de respuestas (mediana, meses)</u>	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin.

FP: Fluoropirimidina/cisplatino.

<sup>a</sup> = Odds ratio

Los pacientes que fueron reclutados en el ensayo, que no habían sido tratados previamente para el adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable, no eran susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue la sobrevida global, definida como, el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento, por cualquier causa. En el momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 (62,8%) en el grupo control y 167 pacientes (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Análisis posteriores por subgrupos, indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores con mayores niveles de proteína HER2 (IHK 2+/FISH+ e IHQ 3+). La mediana de sobrevida global para el grupo de alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses comparado con 16 meses (Proporción de riesgo = 0,65, IC 95% [0,51 - 0,83]) y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5,5 meses comparado con 7,6 meses (Proporción de riesgo = 0,64, IC 95% [0,51 - 0,79]) para FP comparado con FP+H, respectivamente. Para la sobrevida global, la Proporción de riesgo fue de 0,75, IC 95% [0,51 - 1,11]) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58, IC 95% [0,41 - 0,81] en el grupo de IHQ3+/FISH+.

MGR

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.386.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APC DERADA

4508



En un análisis exploratorio por subgrupos llevado a cabo en el ensayo BO18255 no se observó un beneficio aparente en la sobrevida global, con la adición de Herceptin en pacientes con ECOG PS 2 en el estado basal (Proporción de riesgo = 0,96, IC 95% [0,51 - 1,79]), no medible [Proporción de riesgo = 1,78, IC 95% [0,87 - 3,66]] y con enfermedad localmente avanzada [Proporción de riesgo = 1,20, IC 95% [0,29 - 4,97]].

#### *Pacientes pediátricos*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Herceptin en los diferentes grupos de población pediátrica en cáncer de mama y cáncer gástrico (*véase Posología y formas de administración, Pacientes pediátricos*).

#### *Propiedades farmacocinéticas*

Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz y en pacientes con cáncer gástrico avanzado. No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Herceptin.

#### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

La farmacocinética, no lineal, donde el clearance disminuye con el aumento de dosis se demostró mediante infusiones intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez por semana.

#### *Vida media*

La vida media de eliminación es de 28 – 38 días y posteriormente el período de lavado es de hasta 27 semanas (190 días ó 5 vidas medias de eliminación).

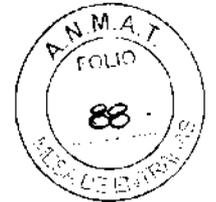
#### *Farmacocinética en estado estacionario*

El estado estacionario debe alcanzarse en 27 semanas aproximadamente (190 días ó 5 vidas medias de eliminación). Para cáncer de mama metastásico en la evaluación de la farmacocinética (dos compartimentos, modelo-dependiente) en estudios en fases I, II y III, la mediana prevista de ABC en estado estacionario en un período de 3 semanas fue tres veces 578 mg/día/l (1.677 mg/día/l) con 3 dosis semanales de 2 mg/kg y 1.793 mg/día/l con una dosis cada tres semanas de 6 mg/kg, la mediana estimada de las concentraciones máximas fueron 104 mg/l y 189 mg/l y las concentraciones mínimas fueron 64,9 mg/l y 47,3 mg/l, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama precoz a los que se administró una dosis inicial de Herceptin de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada tres semanas, usando un modelo-independiente o análisis no-compartimental (ANC), la media de la concentración mínima en el estado estacionario medida en el ciclo 13 (semana 37) fue de 63 mg/l. La media de la concentración mínima en el estado estacionario fue comparable a las observadas previamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo un régimen semanal.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.338.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: B.139.067  
 APODERADA

4508



*Clearance*

El clearance típico de trastuzumab (para un peso corporal de 68 kg) fue 0,241 litro/día

Se han evaluado los efectos de las características de los pacientes (tales como, edad o creatinina sérica) sobre la disponibilidad de trastuzumab. Los datos sugieren que la biodisponibilidad de trastuzumab no se altera en ninguno de estos grupos de pacientes (véase *Posología y formas de administración*); sin embargo, los estudios no se diseñaron específicamente para investigar el impacto de la alteración renal sobre la farmacocinética.

*Volumen de distribución*

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimento central ( $V_c$ ) y periférico ( $V_p$ ) fue aproximadamente de un volumen sérico de 3,02 litros y 2,68 litros, respectivamente, en pacientes estándar.

*Antígeno ("shed antigen") circulante*

Las concentraciones detectables del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno circulante o "shed antigen") se ha detectado en suero de algunas pacientes con tumores de mama que sobreexpresan HER2. La determinación del antígeno circulante en muestras de suero basales revelaron que el 64% (286/447) de los pacientes tenían antígeno circulante detectable, con un rango tan elevado como 1.880 ng/ml (mediana = 11 ng/ml). Los pacientes con niveles basales más elevados de antígeno circulante tenían más probabilidad de tener concentraciones valle séricas más bajas de trastuzumab. No se observó relación entre el antígeno circulante basal y la respuesta clínica.

*Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)*

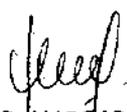
*Farmacocinética en estado estacionario*

Se usó un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental no lineal, basado en los datos del estudio BO18255 en fase III, para estimar la farmacocinética en estado estacionario en pacientes con cáncer gástrico avanzado, a los que se les administró trastuzumab en una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. Los niveles séricos de trastuzumab observados fueron más bajos y por lo tanto, el clearance total estimado en pacientes con cáncer gástrico metastásico fue más alto que en pacientes con cáncer de mama que recibieron el mismo régimen posológico. No se conoce la razón de esto. A altas concentraciones, el clearance total es predominantemente un clearance lineal y la vida media en pacientes con cáncer gástrico metastásico es aproximadamente 26 días. El valor medio anticipado de ABC en el estado estacionario (durante un período de 3 semanas en estado estacionario) es de 1,213 mg/día/litro. El valor medio de  $C_{max}$  en el estado estacionario es de 132 mg/litro y el valor medio de  $C_{min}$  en estado estacionario es de 27,6 mg/litro.

No hay datos disponibles acerca de la cantidad de dominio extracelular del receptor HER2 circulante en plasma (antígeno circulante) en pacientes con cáncer gástrico.

MAA

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.289  
DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

250



### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No existió evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses, o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Herceptin no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de Herceptin o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

### **Posología y formas de administración**

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (véase *Precauciones y advertencias*).

### **Cáncer de Mama Metastásico (CMM)**

#### *Pauta cada tres semanas*

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

#### *Pauta semanal*

La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

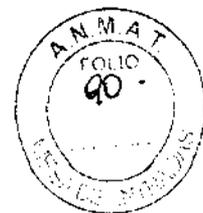
#### *Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel*

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente después de la dosis de inicio de Herceptin (para información acerca de las dosis, véase el *prospecto de envase de paclitaxel o docetaxel*) e inmediatamente después de las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



*Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa*

En el ensayo pivotal (BO16216) se administró Herceptin junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin y anastrozol (para información acerca de la dosis, véase el prospecto de envase de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

***Cáncer de Mama Precoz (CMP)***

*Pauta semanal y cada 3 semanas*

En la pauta cada 3 semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel después de quimioterapia con doxorrubicina y ciclofosfamida.

Para tratamiento en combinación con quimioterapia, véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas.*

***Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)***

*Pauta cada 3 semanas*

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.

***Cáncer de Mama Metastásico (CMM), Cáncer de Mama Precoz (CMP) y Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)***

*Duración del tratamiento*

Los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) o cáncer gástrico metastásico (CGM) deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) deben ser tratados con Herceptin durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero.

MGA

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.799  
DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



### *Reducción de dosis*

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. *Consulte el prospecto de envase de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.*

### *Pérdidas de dosis*

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Por tanto, la dosis de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) debe seguir siendo administrada de acuerdo con la pauta previa.

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se debe administrar a partir de ese momento.

### *Poblaciones especiales de pacientes*

Los datos indican que la biodisponibilidad de Herceptin no se altera en base a la edad o a la creatinina sérica (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada no recibieron dosis reducidas de Herceptin. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

### *Pacientes pediátricos*

Herceptin no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a insuficientes datos sobre seguridad y eficacia.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

3506



### *Método de administración*

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herceptin debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede continuarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Para instrucciones de uso y manipulación de Herceptin, véase Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes. Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

### **Precauciones y advertencias**

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herceptin como adyuvante.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: B.139.067  
APODERADA

MSA

4508



## Disfunción cardíaca

### Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden estar en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (New York Heart Association [NYHA] clase II – IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos han sido observados en pacientes tratados con Herceptin solo o en combinación con taxanos después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado con mortalidad (véase Reacciones adversas). Además, se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardíaco (por ejemplo, hipertensión, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, edad avanzada).

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal, incluyendo historial y examen físico, ECG, ecocardiograma o escáner TAC multislice (MUGA) o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin. La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se debe repetir la evaluación cardiológica, como la realizada al inicio del estudio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Dado que la vida media de Herceptin es aproximadamente de 28 – 38 días, éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 27 semanas después de la finalización del tratamiento con Herceptin. Los pacientes que reciban antraciclina después de la supresión de Herceptin, también pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca.

Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclina hasta 27 semanas después de suspender Herceptin. En caso que se empleen antraciclina, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que después del cribado basal presenten eventos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca.

Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (por ejemplo, cada 6 – 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, antecedentes de hipertensión o enfermedad de las arterias coronarias documentados, y en cáncer de mama precoz (CMP) en aquellos pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 55% o menos.

MSA

LUIS ALBERTO CHESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.719  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Si hay un descenso de 10 puntos en la fracción de eyección (FE) desde la línea base y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) después de aproximadamente 3 semanas. Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no ha mejorado o ha disminuido más, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. En pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad después de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. En pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos. En los ensayos pivotaes, la mayoría de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento médico estándar. Este tratamiento incluyó diuréticos, glucósidos cardíacos, betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima angiotensina convertidasa. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar reacciones clínicas cardíacas adicionales.

#### Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

No se recomienda la administración de Herceptin y antraciclinas en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

Los pacientes con cáncer de mama metastásico a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar cardiotoxicidad al ser tratados con Herceptin, aunque este riesgo es menor que si se administra Herceptin y antraciclinas simultáneamente.

#### Cáncer de Mama Precoz (CMP)

En los pacientes con cáncer de mama precoz, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

MGA

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

446310



Fueron excluidos de los ensayos clínicos de cáncer de mama adyuvante con Herceptin, los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, los que requieran medicación para angina de pecho, con antecedentes y/o que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA, II – IV), con otras cardiomiopatías, los que requieran medicación para arritmias cardíacas, con enfermedad valvular clínicamente significativa, con hipertensión poco controlada (hipertensión controlada por medicación opcional), y con derrame pericárdico hemodinámicamente estable.

#### Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con cáncer de mama precoz se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de eventos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG 006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios de tratamiento adyuvante incluyeron edad avanzada (mayores de 50 años), bajo nivel basal y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (< 55%), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) baja antes o después de la iniciación del tratamiento con paclitaxel, tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron Herceptin después de la finalización de la quimioterapia adyuvante el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclina administrada antes de la iniciación de Herceptin y un alto índice de masa corporal (IMC).

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

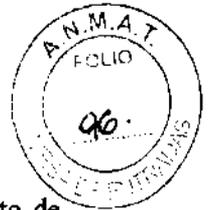
En pacientes con cáncer de mama precoz elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas (dosis máximas acumulativas: doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina 360 mg/m<sup>2</sup>).

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con dosis bajas de antraciclinas y Herceptin en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.36.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Los siguientes pacientes fueron excluidos del estudio GBG-26 (NOAH) en el tratamiento de neoadyuvancia-adyuvancia y no se recomienda este tratamiento para estos pacientes:

- Disfunción cardíaca clase mayor o igual II según NYHA.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 55% por escáner MUGA o ecocardiograma.
- Historial documentado de insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho que requiere medicamentos antianginosos, evidencia de un infarto transmural en el ECG, hipertensión mal controlada (por ejemplo, presión sistólica > 180 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg), enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, o arritmias de alto riesgo no controladas.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada. En el estudio GBG-26 (NOAH), Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía 3 ciclos de doxorubicina neoadyuvante (dosis acumulativa de doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup>). La incidencia de síntomas de disfunción cardíaca fue baja en el grupo de Herceptin (2 de 115 pacientes, 1.7%).

Solo unos pocos pacientes en el estudio GBG-26 (NOAH) tenían más de 65 años de edad. Por lo tanto, la experiencia clínica en este grupo de pacientes es limitada, y por lo tanto el tratamiento neoadyuvante-adyuvante no está recomendado para pacientes mayores de 65 años.

#### ***Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad***

Se reportaron casos de reacciones adversas a la infusión con Herceptin. Se debe utilizar premedicación para reducir los riesgos de aparición de este tipo de reacciones.

Se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (véase *Reacciones adversas*). La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Los pacientes deben ser observados por reacciones a la infusión. La interrupción de una infusión i.v. puede ayudar a controlar tales síntomas y la infusión puede ser reanudada cuando los síntomas disminuyan. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como por ejemplo, meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como por ejemplo, difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, betaagonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (véase *Contraindicaciones*).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión con Herceptin. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactarse con su médico si aparecen estos síntomas.

### ***Reacciones pulmonares***

Durante el período de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin (*véase Reacciones adversas*). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción a la infusión o con un inicio tardío. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se conoce que están asociadas con enfermedad pulmonar intersticial, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (*véase Contraindicaciones*). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

### ***Herceptin inyectable multidosis***

El alcohol bencílico, conservante utilizado en el agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada, provocó efectos tóxicos en recién nacidos y niños menores de 3 años. En caso que Herceptin deba administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, el polvo deberá diluirse únicamente con agua para preparaciones inyectables y sólo se utilizará una dosis por frasco. Se descartará cualquier residuo no utilizado. El agua estéril para preparaciones inyectables que se utiliza para la reconstitución de un concentrado para infusión de 150 mg de trastuzumab para inyección única no contiene alcohol bencílico.

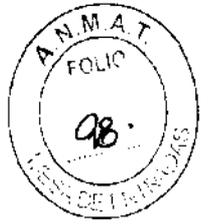
### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

No se han llevado a cabo estudios relativos al efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión deben ser advertidos para que no conduzcan o manejen maquinarias hasta que los síntomas remitan.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.946.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*), a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Herceptin sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20 - 50 de gestación) y tardía (días 120 - 150 de gestación).

No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el período de poscomercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal fatal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

### **Lactancia**

Un estudio llevado a cabo en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de Herceptin demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 6 meses después de finalizar dicha terapia.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir riesgo de interacciones con el uso concomitante de otros medicamentos.

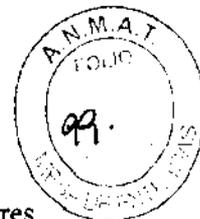
La evaluación de la interacción entre trastuzumab y paclitaxel se realizó en el ensayo BO15935 y no se observaron interacciones medicamentosas entre ambos. En el ensayo M77004, se evaluó la farmacocinética en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo durante su tratamiento con trastuzumab y doxorubicina más paclitaxel, seguido de paclitaxel semanalmente; no fueron observadas en este ensayo interacciones entre trastuzumab, y paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos).

LUIS ALBERTO PRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.334.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

MSA

4508



El ensayo JP16003, fue un estudio de brazo único de trastuzumab y docetaxel en mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, en el cual no se observaron interacciones medicamentosas entre trastuzumab y docetaxel.

El subestudio JP19959 del ensayo BO18255 fue realizado en pacientes masculinos y femeninos japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utilizan con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio pequeño sugirieron que la farmacocinética de capecitabina (y sus metabolitos) no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o por el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso simultáneo de capecitabina o por la utilización simultánea de capecitabina más trastuzumab. No se ha evaluado la farmacocinética de trastuzumab en este estudio.

La administración concomitante de anastrozol no parece influir en la farmacocinética de trastuzumab.

## Reacciones adversas

### Ensayos clínicos

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin se encuentran cardiotoxicidad, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia) y acontecimientos adversos pulmonares.

Las reacciones adversas se definen en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Se ha agregado una categoría adicional, "frecuencia no conocida", cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

### Lista de reacciones adversas

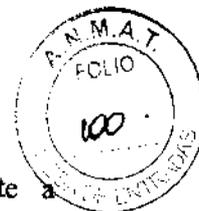
En la Tabla siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin, sólo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales. Los ensayos pivotales incluidos son:

- H0648g y H0649g: Herceptin como monoterapia o en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico.
- M77001: Docetaxel, con o sin Herceptin en cáncer de mama metastásico.
- BO16216: Anastrozol con o sin Herceptin en HER2 positivo y receptor hormonal positivo en cáncer de mama metastásico.
- BO16348: Herceptin como monoterapia siguiendo a la quimioterapia en cáncer de mama HER2 positivo.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.386.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: B.139.067  
APODERADA

4508



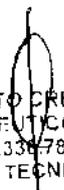
- BO18255: Herceptin en combinación con fluoropirimidina y cisplatino frente a quimioterapia sola de primera línea de tratamiento en cáncer gástrico avanzado HER2 positivo.
- B31, N9831: Herceptin administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel.
- BCIRG 006: Herceptin administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con docetaxel o Herceptin administrado en combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- MO16432: Herceptin administrado simultáneamente en combinación con un régimen neoadyuvante de doxorubicina más paclitaxel, paclitaxel y ciclofosfamida más metotrexato más 5-fluorouracilo, seguido de Herceptin como monoterapia adyuvante en el posoperatorio.

Como Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil determinar la relación causal de un evento adverso por un medicamento en particular/radioterapia.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuentes (< 1%)
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Infeción	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infeción cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Infeción del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infeción del tracto urinario	Frecuentes

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 D.N.I.: 13.338.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 14.139.067  
 APODERADA

121501



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas / Leucopenia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
	Incremento de peso	Muy frecuentes
	Pérdida del apetito	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Insomnio	Muy frecuentes
	<u>Somnolencia</u>	<u>Frecuentes</u>

MSA

LUIS ALBERTO ORESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.331.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 8.139.067  
 APODERADA

4508



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Temblores	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes (11%)
	Cefalea	Muy frecuentes (21%)
	Hipoestesia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
Trastornos oculares	Sequedad ocular	Frecuentes
	Aumento lagrimeo	Muy frecuentes
	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida

MIA

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APCOERADA

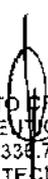
4508



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos cardíacos	<sup>1</sup> Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Palpitaciones	Frecuentes
	<sup>1</sup> Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuentes (2%)
	<sup>+1</sup> Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Frecuentes
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	<sup>+1</sup> Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
	Linfoedema	Muy frecuentes
	Hipertensión	Frecuentes
	Sofocos	Frecuentes

MVA

  
 LUIS ALBERTO PRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.334.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA E. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

508



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuentes (14%)
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	*Derrame pleural	Frecuentes
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida

MSA

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (43%)
	Vómitos	Muy frecuentes (50%)
	Náuseas	Muy frecuentes (67%)
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes (16%)
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	<u>Injuria hepatocelular</u>	<u>Frecuentes</u>
	Hiperbilirrubinemia	Frecuencia no conocida

174

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.331.789  
 FARMACEUTICO

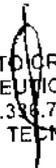
  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

4508



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	<u>Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	Acné	Frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Alteración de las uñas	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.399.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CD-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

45



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofríos	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema	Frecuentes

MVA

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.335.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad inducida a las uñas	Muy frecuentes
	Contusión	Frecuentes

\* Indica reacciones adversas que han sido comunicadas asociadas a un desenlace de muerte.

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

\* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Los cambios de frecuencia relacionados con CDS: 11.0 - Ref: 71, corresponden al ensayo MO16432.

Nota: Los porcentajes específicos de frecuencia que aparecen entre paréntesis en las categorías de "Frecuentes" y "Muy frecuentes" han sido comunicados con resultado de muerte. El porcentaje específico de frecuencia relaciona el número total de eventos, tanto mortales como no mortales.

Las siguientes reacciones adversas fueron comunicadas en los ensayos clínicos pivotaes con una frecuencia  $\geq 1/10$  en cualquiera de los brazos de tratamiento (en BO16348  $\geq 1\%$  en 1 año) y sin que ocurrieran diferencias significativas entre el brazo de Herceptin y el brazo comparador: letargia, hipoestesis, dolor en las extremidades, dolor bucofaríngeo, conjuntivitis, linfodema, aumento de peso, toxicidad ungueal, dolor musculoesquelético, farangitis, bronquitis, molestia torácica, dolor epigástrico, gastritis, estomatitis, vértigo, sofocos, hipertensión, hipo, síndrome de mano-pie, dolor de pecho, onicorrexia, disnea de esfuerzo y disuria.

*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

Immunogenicidad

Fueron detectados anticuerpos humanos anti-trastuzumab (ADA) en 1 de 903 pacientes que no tuvieron manifestaciones alérgicas.

Disfunción cardiaca

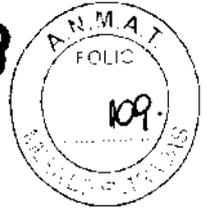
En pacientes tratados con Herceptin se observaron signos y síntomas de disfunción cardiaca tales como disnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S<sub>3</sub>, o reducción de la fracción de eyección (véase Precauciones y advertencias).

MOA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

En función de los criterios aplicados para determinar la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos pivotaes metastásicos varió entre 9% y 12% en el subgrupo de Herceptin con paclitaxel, en comparación con el 1% - 4% para el subgrupo de paclitaxel solo. La tasa para la monoterapia con Herceptin fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron Herceptin concomitantemente con antraciclina/ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que en el subgrupo que recibió antraciclina/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un estudio prospectivo con monitoreo subsecuente de la función cardíaca, la incidencia de la insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel, en comparación con el 0% en pacientes tratados con docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca.

Cáncer de Mama Precoc (CMP) (Tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes que recibieron quimioterapia sola y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente a un taxano (0,3% - 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0%). La tasa de eventos cardíacos a los 3 años en pacientes que recibieron AC → P (doxorubicina más ciclofosfamida seguida de paclitaxel) más H (trastuzumab) se estimó en 3,2%, en comparación con el 0,8% en pacientes tratados con AC → P. No se observó un incremento en la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento posterior a los 5 años.

Las tasas de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, a los 5,5 años, en los grupos de tratamiento fueron del 1,0% en el AC → D (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel), 2,3% en el AC → DH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel más trastuzumab) y de 1,1% en el DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). Las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (de grado 3 - 4), a los 5 años, en los grupos de tratamiento fueron del 0,6% en el grupo AC → D, del 1,9% en el AC → DH y del 0,4% en el DCarbH. El riesgo general de desarrollar eventos cardíacos sintomáticos, fue bajo y similar para los pacientes en los grupos AC → D y DcarbH; con relación a ambos grupos, en el AC → D y en el DcarbH, hubo un mayor riesgo de desarrollar un evento cardíaco sintomático en los pacientes del grupo AC → DH, apreciable por un continuo incremento en la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, hasta el 2,3% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos grupos de comparación (AC → D y DCarbH).

Cuando se administró Herceptin después de completar el tratamiento adyuvante con quimioterapia, se observó insuficiencia cardíaca (NYHA clase III - IV) en 0,6% de los pacientes en el grupo de un año. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda después de un año de tratamiento con Herceptin seguía siendo baja en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente. Todos los casos de insuficiencia cardíaca sintomática severa, y 51 de las 60 disminuciones significativas confirmadas en FEVI, se produjeron en los pacientes tratados con Herceptin durante el período de tratamiento programado.

MST

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.836.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



La mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca se recuperó dentro de los 6 meses. En una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de la variable cardíaca se mantuvo baja. La asociación de Herceptin con la disfunción cardíaca predominantemente ocurre durante el tratamiento con Herceptin (en contraste con la asociación de antraciclina con la disfunción cardíaca que frecuentemente se manifiesta meses o años después del tratamiento inicial).

*Cáncer de Mama Precoz (CMP) (Tratamiento neoadyuvante-adyuvante)*

En general en el ensayo clínico, la incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue de hasta 1,7% en el grupo de Herceptin, cuando se administró Herceptin simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante con tres a cuatro ciclos de una antraciclina neoadyuvante (dosis acumulada de 180 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o de 360 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina).

*Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

En el momento de la selección en el estudio BO18255, el valor medio de FEVI fue de 64% (intervalo 48% - 90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina/cisplatino (FP) y del 65% (intervalo 50% - 86%) en el grupo tratado con Herceptin más fluoropirimidina/cisplatino (H+FP).

La mayoría de las disminuciones de los eventos cardíacos sintomáticos (FEVI) señalados en el estudio BO18255 fueron asintomáticos, a excepción de un paciente del grupo tratado con Herceptin, cuya disminución de FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

Resumen de cambios respecto al valor basal de los eventos cardíacos sintomáticos (FEVI).

<u>Disminución de FEVI: valor menor después de la selección</u>	<u>Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</u>	<u>Trastuzumab/ Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</u>
<u>Disminución de FEVI de ≥ 10% hasta un valor de &lt; 50%</u>	<u>1,1%</u>	<u>4,6%</u>
<u>Valor absoluto &lt; 50%</u>	<u>1,1%</u>	<u>5,9%</u>
<u>Disminución de FEVI de ≥ 10% hasta un valor de ≥ 50%</u>	<u>11,8%</u>	<u>16,5%</u>

\*Solo incluye pacientes cuyo método de evaluación en la visita es el mismo que en el momento de su evaluación inicial (PE, N = 187 y H+FP, N = 237).

*MCA*

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 18.736.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

451



Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255).

	<u>Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</u>	<u>Trastuzumab/ Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</u>
<u>Total de eventos cardíacos</u>	<u>6%</u>	<u>6%</u>
<u>≥ Grado 3 (NCI CTCAE v3.0)</u>	<u>*3%</u>	<u>**1%</u>

\* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.  
\*\* 4 pacientes experimentaron 5 eventos.

En general, no existieron diferencias significativas en la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo comparador.

*Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad*

Las reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria fueron observadas en todos los ensayos clínicos con trastuzumab (véase Precauciones y advertencias).

La tasa de reacciones a la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, ya sea que trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o como monoterapia, y de la metodología de recopilación de datos.

En cáncer de mama metastásico, la tasa de reacciones a la infusión varió desde 49% hasta 54% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 36% al 58% en el grupo comparador (que puede haber contenido otra quimioterapia). La tasa de reacciones severas a la infusión (grado 3 o superior) osciló entre el 5% y el 7% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 5% al 6% en el grupo comparador.

En cáncer de mama precoz, la tasa de reacciones a la infusión osciló entre 18% y 54% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 6% al 50% en el grupo comparador (que puede haber contenido otra quimioterapia). La tasa de reacciones severas a la infusión (grado 3 o superior) varió desde el 0,5% hasta el 6% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 0,3% al 5% en el grupo comparador.

Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

*Mora*

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.769  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



### Hematotoxicidad

#### Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Después de la administración de Herceptin como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico la toxicidad hematológica es poco frecuente. Se observaron casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia (grado 3 de la OMS) en < 1% de los pacientes. No se observaron toxicidades de grado 4 de la OMS. Se produjo un incremento en la toxicidad hematológica grado 3 o 4 de la OMS en pacientes tratados con Herceptin en combinación con paclitaxel, en comparación con los pacientes que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). La toxicidad hematológica también aumentó en los pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel, en comparación con docetaxel solo (32% neutropenia grado 3 – 4 frente al 22%, utilizando criterios CNI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se incrementó en los pacientes tratados con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% de los pacientes tratados con docetaxel solo).

En el estudio BO16348, el 0,4% de los pacientes tratados con Herceptin experimentaron un cambio en 3 o 4 grados (utilizando criterios NCI-CTC) respecto del valor basal, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

#### Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentemente reportadas que ocurrieron con una tasa de incidencia de por lo menos 1% en el estudio de tratamiento, fueron clasificadas como Trastornos de la sangre y del sistema linfático, y se detallan a continuación:

Reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentemente reportadas como trastornos de la sangre y del sistema linfático.

	<u>Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</u>	<u>Trastuzumab/ Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>30%</u>	<u>27%</u>
<u>Anemia</u>	<u>10%</u>	<u>12%</u>
<u>Neutropenia febril</u>	<u>3%</u>	<u>5%</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>3%</u>	<u>5%</u>

MCA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa de grado  $\geq 3$  (NCI-CTCAE v 3.0) que ha sido clasificado dentro de los trastornos de la sangre y del sistema linfático fue del 38% en el grupo FP y del 40% en el grupo FP + H.

En general, no se observaron diferencias significativas en hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparador.

#### *Reacciones pulmonares*

Rara vez ocurren reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace de muerte. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (véase *Precauciones y advertencias*).

Los detalles de medidas para minimizar el riesgo de acuerdo con el Plan de Manejo de Riesgos de la Comunidad Europea se mencionan en *Precauciones y advertencias*.

#### *Toxicidad hepática y renal*

##### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

Se observó toxicidad hepática (grado 3 – 4 de la OMS) en el 12% de los pacientes, después de la administración de Herceptin en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. La toxicidad en el hígado fue asociada con la progresión de la enfermedad en el 60% de estos pacientes.

Se observó con menor frecuencia toxicidad hepática (grado 3 o 4 de la OMS) entre los pacientes que recibieron Herceptin y paclitaxel, que entre los pacientes que recibieron paclitaxel solo (7% en comparación con el 15%).

No se registró toxicidad renal (grado 3 o 4 de la OMS).

##### *Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

En el estudio BO18255 no se observaron diferencias significativas en la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado  $\geq 3$  (NCI-CTCAE, v 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herceptin (3%), que en los tratados con F + P (2%).

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  (NCI-CTCAE, v 3.0) registradas como Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, fue el único evento adverso reportado y no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin (1%), que en los del grupo tratado con F + P (< 1%).

M20

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.667  
APODERADA

4508



Diarrea

Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)

El 27% de los pacientes tratados con Herceptin como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico experimentó diarrea. También se ha observado un incremento en la incidencia de diarrea, principalmente de leve a moderada, en los pacientes que recibieron Herceptin en combinación con paclitaxel en comparación con los pacientes que recibieron paclitaxel solo.

El 7% de los pacientes tratados con Herceptin en el estudio BO16348 tuvieron diarrea.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

En el estudio BO18255, 109 pacientes (37%) que participaron en el grupo de tratamiento con Herceptin en comparación con 80 pacientes (28%) del grupo comparador experimentaron diarrea de cualquier grado. El porcentaje de pacientes que experimentaron diarrea de grado  $\geq 3$  (NCI-CTCAE, v 3.0) fue del 4% en el grupo tratado con FP en comparación con el 9% en el grupo tratado con FP + H.

Infecciones

En pacientes tratados con Herceptin se observó una mayor incidencia de las infecciones, principalmente las infecciones respiratorias superiores leves de importancia clínica menor, o infecciones de catéter.

Experiencia poscomercialización

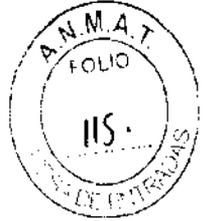
Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Coma	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Madarosis	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Taquicardia	Frecuencia no conocida

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067

4508



Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización: (Continuación).

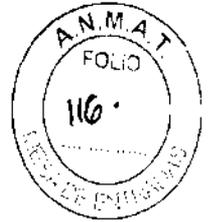
Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Sibilancia	Muy frecuentes
	Neumonitis	Raras
	Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	*Broncoespasmos	Frecuencia no conocida
	*Hipoxia	Frecuencia no conocida
	*Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Neumonía	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	Raras
	Lesión hepatocelular	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Frecuencia no conocida
	Urticaria	Frecuencia no conocida

MAA

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.546.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Taquicardia	Frecuencia no conocida

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

#### **Poscomercialización - Reacciones adversas históricamente reportadas**

La siguiente Tabla indica las reacciones adversas que históricamente se reportaron en pacientes que recibieron Herceptin. Como no se encontraron evidencias de una asociación causal entre Herceptin y estos hallazgos, dichos eventos adversos no son considerados esperados con fines de información regulatoria.

Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización.

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Herpes zoster	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
	Meningitis	Frecuencia no conocida
	Bronquitis	Frecuencia no conocida
	Cistitis	Frecuencia no conocida

303

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

45



Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización:  
(Continuación).

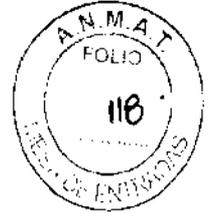
Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
	Anafilaxis	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Trastorno cerebrovascular	Frecuencia no conocida
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	<u>Letargo</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradycardia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo	Frecuencia no conocida
	Disnea de esfuerzo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Onicólisis	Frecuencia no conocida

104

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización:  
(Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuencia no conocida
	Dolor musculoesquelético	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Molestias en el pecho	Frecuencia no conocida

\* Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

### Sobredosificación

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

### Observaciones particulares

#### Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros productos, excepto los mencionados en "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

M.P.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



**Periodo de validez**

*Vial con 150 mg:* 36 meses.

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2° C - 8° C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser desechado.

Las soluciones de Herceptin para infusión son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, durante 24 horas a temperatura que no exceda de 30° C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de Herceptin deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado después de la reconstitución y dilución, a excepción que éstas se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

*Vial con 440 mg:* 48 meses.

El contenido de un vial de Herceptin reconstituido con agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el envase puede conservarse durante 28 días a una temperatura comprendida entre 2° C y 8° C.

La solución reconstituida contiene un conservante y puede entonces utilizarse en administraciones repetidas. Cualquier resto de solución reconstituida deberá desecharse en un plazo de 28 días.

Si se utiliza agua para preparaciones inyectables sin conservante, la solución de Herceptin reconstituida deberá utilizarse en forma inmediata. No debe congelarse la solución reconstituida. Las soluciones para infusión a base de Herceptin pueden conservarse durante 24 horas entre 2° C a 8° C en bolsas de cloruro de polivinilo o de polietileno que contengan una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Se ha establecido que Herceptin diluido permanece estable durante un máximo de 24 horas a una temperatura máxima de 30° C. Como, en el caso de dilución, dado que Herceptin no contiene conservantes en cantidad efectiva, la solución reconstituida y diluida debe conservarse a una temperatura entre 2 a 8° C. Por razones microbiológicas, una solución para infusión de Herceptin debe utilizarse en forma inmediata.

**Precauciones especiales de conservación**

*Vial con 150 mg y vial con 440 mg:*

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "Periodo de validez".

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA

4508



**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Vial con 150 mg:

**Preparación para la administración**

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de Herceptin se reconstituye con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución.

Se obtiene de esta manera una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Se debe manejar cuidadosamente el Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Herceptin que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

**Instrucciones para la reconstitución**

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial que contiene el Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡No lo agite!

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Herceptin reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

**Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial ó 2 mg/kg para dosis sucesivas)**

21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

**Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)**

21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

MGA

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa (véase *Incompatibilidades*). La bolsa debe invertirse varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30° C).

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

Herceptin es de uso único, debido a que el producto no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre Herceptin y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

*Vial con 440 mg:*

*Preparación para la administración*

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de Herceptin se reconstituye con 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables (no suministrada en el envase). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución.

Se obtiene de esta manera una solución de 21 mg para dosis múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0.

Se debe manejar cuidadosamente el Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Herceptin que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

*Instrucciones para la reconstitución*

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables en el vial que contiene Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. *¡No lo agite!*

1702

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.780  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

4508



La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El Herceptin reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

**Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial ó 2 mg/kg para dosis sucesivas)**

**21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)**

- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

**Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)**

**21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)**

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa (véase *Incompatibilidades*). La bolsa debe invertirse varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse en la heladera entre 2 y 8° C durante 24 horas.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### Presentación

Vial con 150 mg de trastuzumab

envase con 1

Vial con 440 mg de trastuzumab + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables

envase con 1

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

4508



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 48.062.

***Vial con 150 mg:***

**Elaborado por:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

***Vial con 440 mg:***

**Elaborado para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Genentech Inc.,  
South San Francisco, California, EE.UU.

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

***Fecha de la última revisión: Mayo 2012.***  
***NI + RI + CDS: 11.0C + CDS: 12.0P***

*MCA*

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA